

Travail du laboratoire de M. le Professeur GILBERT
(Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

René PANNIER

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

ACTION ANTITOXIQUE DU FOIE

VIS-A-VIS

DES SÉRUMS URÉMIQUES

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Président : M. A. GILBERT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie.	MM NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	BROCA (A.)
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBÉ
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	QUENU
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DR LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique.	BRINDEAU
Clinique chirurgicale infantile	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique.	A. BROCA
Clinique oto-rhino-laryngologique.	ALBERT ROBIN
	P. SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTNER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de ma très grande
reconnaissance et de ma profonde
affection.*

A MA FAMILLE

A LA MÉMOIRE DE MON TRÈS CHER AMI

GUY LASSAUSAIE

Mort au Champ d'honneur

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. GILBERT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique médicale à l'Hôtel-Dieu
Commandeur de la Légion d'honneur

*En hommage de nos sentiments
respectueux et reconnaissants pour
l'affectueux intérêt qu'il a toujours
bien voulu nous témoigner.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur BERGE

M. le Docteur LABEY

M. le Docteur SIREDEY

M. le Docteur MATHIEU

M. le Docteur POTHERAT

M. le Professeur GILBERT

M. le Professeur BAR

M. le Professeur JEANSELME

A MM. les Professeurs agrégés

RICARD, VILLARET, CHIRAY et LEQUEUX

A MM. les Docteurs CHABROL et H. BÉNARD

Chefs de Clinique à la Faculté

PLAN

Avant-propos.

Historique.

CHAPITRE PREMIER

- a) Exposé des procédés employés pour l'étude de l'action du foie sur les poisons. — Leurs avantages. — Leurs inconvénients.
- b) Exposé des voies d'absorption. — Leurs avantages. — Leurs inconvénients.
- c) Choix du procédé. — Choix de la voie d'absorption.

CHAPITRE II

- a) Exposé de la technique.
- b) Marche de l'expérience. — Vitesse d'injection. — Symptômes présentés par l'animal injecté. — Accidents opératoires.

CHAPITRE III

- a) Définitions. — Equivalent toxique. — Rapport.
- b) Exposé analytique des recherches.

CHAPITRE IV

Résumé synthétique des résultats analysés.

CHAPITRE V

Conclusions.

Index-bibliographique.

Je remplis un bien agréable devoir en venant exprimer ici à M. le Professeur Gilbert toute ma déférente gratitude pour l'accueil généreux, le précieux enseignement et l'extrême bienveillance que j'ai toujours trouvés auprès de lui à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

J'ai été particulièrement sensible à la confiance dont il a bien voulu m'honorer en me permettant de me familiariser dans son laboratoire, avec les différents examens et analyses qui sont d'un si grand secours en clinique.

Qu'il veuille bien accepter l'hommage renouvelé de mon impérissable reconnaissance.

Je suis heureux d'adresser à MM. les D^{rs} Chabrol et H. Bénard mes remerciements cordiaux pour la grande part qu'ils ont prise à mon instruction médicale et pour les conseils éclairés qu'ils m'ont donnés au sujet des recherches exposées dans cette thèse.

ACTION ANTITOXIQUE DU FOIE

VIS-A-VIS

DES SÉRUMS URÉMIQUES

HISTORIQUE

La cellule hépatique a des fonctions multiples qui firent, dans ces dernières années, l'objet de nombreuses recherches tant en clinique qu'au laboratoire. La complexité de ces fonctions éveilla particulièrement la curiosité des physiologistes, des chimistes et des cliniciens. Les travaux qui en résultèrent vinrent éclairer le rôle de la glande hépatique dans l'organisme.

C'est à M. le professeur Roger que revient l'honneur d'avoir établi la fonction antitoxique du foie.

Ce dernier organe, tant à cause de sa situation que de sa vascularisation, possède, en effet, le rôle capital d'arrêter et de neutraliser tous les poisons circulant dans l'économie : poisons d'origine exogène provenant du tube digestif, de l'appareil respiratoire, de la peau et des muqueuses et poisons d'origine

endogène produits par sécrétion et élaboration glandulaire, par désassimilation et par manifestation énergétique.

Ces poisons retenus dans l'organisme sont considérés, depuis les mémorables travaux de Bouchard, comme étant à l'origine des accidents urémiques. La circulation générale, portant ces toxines au contact des cellules hépatiques, va permettre au foie d'en neutraliser une grande partie.

Pour se rendre compte de l'action du foie sur les poisons en général, le professeur Roger injecta comparativement diverses substances toxiques par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte mais ces expériences portèrent essentiellement sur les alcaloïdes et sur les poisons de l'urine. Aussi, nous parut-il intéressant, au point de vue clinique et expérimental, de savoir jusqu'à quel point cet organe pouvait détruire les toxines urémiques en circulation dans le sérum sanguin.

C'est dans ce but que, nous appuyant sur les travaux de Bouchard et du professeur Roger, nous avons entrepris les recherches qui font le sujet de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

a) Exposé des procédés employés pour l'étude de l'action du foie sur les poisons

Pour mettre en évidence l'action du foie sur les poisons, différents procédés peuvent être employés.

Le professeur Roger en fait une étude très complète dans sa « Pathologie générale ». Nous pourrions, avec lui, en étudier sept principaux.

Le premier consisterait à empoisonner un animal et à doser la quantité de poison qui se serait accumulée dans ses tissus et ses organes. Ce procédé est absolument inapplicable dans notre cas particulier, les poisons urémiques ne pouvant se doser chimiquement.

Un deuxième procédé consisterait à étudier l'élimination des poisons par l'urine et les variations qui se produisent quand le foie est lésé, mais il ne peut être employé pour la raison exposée au sujet du premier.

Un troisième moyen consisterait à étudier comparativement la toxicité d'une substance chez un animal intact et chez un animal dont la veine porte a

été liée ou qui a subi une fistule porto-cave. On peut reprocher à cette méthode ses difficultés de technique ; mais surtout l'acte opératoire traumatisera sérieusement l'animal et troublera gravement sa circulation. Aussi pensons-nous que les résultats obtenus sur cet animal opéré seront difficilement comparables à ceux obtenus chez un animal intact.

On pourrait étudier, en quatrième lieu, la toxicité d'une substance chez un animal dont le foie est lésé ou supprimé : l'extirpation du foie étant compatible avec une survie assez longue chez la grenouille.

Nous pourrions reproduire au sujet de ce quatrième procédé l'argument opposé à la méthode précédente. Du reste, la grenouille est peu favorable à des mesures précises de toxicité avec le sérum sanguin, ne serait-ce qu'à cause de la variabilité considérable de poids qu'elle subit d'un moment à l'autre.

Un cinquième procédé recherche ce que devient la toxicité d'une solution quand on la fait passer à travers un foie préparé pour la circulation artificielle.

Ici, grosse difficulté de technique et surtout comment doit-on mesurer la toxicité de notre sérum après son passage à travers le foie.

Un sixième procédé consiste à rechercher ce que devient la toxicité d'un corps qu'on laisse en contact avec les cellules hépatiques.

On trouve ici une difficulté de technique moindre que précédemment ; de plus, il serait intéressant de vérifier *in vitro* les résultats déjà établis *in vivo*.

Enfin, un septième et dernier procédé reste à employer : déterminer comparativement la dose mortelle d'une substance, suivant qu'on l'introduit par une veine périphérique ou par un rameau de la veine porte.

Cette dernière méthode, la plus généralement employée, se heurte cependant aux multiples objections qu'on a faites à la méthode qui consiste à injecter du sérum sanguin humain dans la circulation même de l'animal.

b) Exposé des voies d'absorption

L'extirpation du foie et les fistules porto-caves en particulier nous permettraient d'employer les différentes voies d'absorption pour les mesures de toxicité. Aussi, croyons-nous nécessaire de les passer en revue pour en exposer les avantages et les inconvénients.

L'une des plus anciennement employées semble être l'injection sous-cutanée. Elle a été utilisée par Muron en 1868. L'objection capitale faite à cette méthode est la lenteur d'absorption des liquides injectés.

De plus, cette injection se fait à des vitesses variables suivant la richesse de la région en vaisseaux sanguins et en lacunes lymphatiques, suivant le sujet, l'épaisseur du panicule adipeux, et l'état de constriction du système circulatoire périphérique. Enfin, toutes les substances ne pénètrent pas toutes avec la

même facilité ; les douleurs que peut provoquer l'injection donnent lieu à des réactions nerveuses qui troublent singulièrement la marche de l'expérience.

La voie digestive est entachée de graves causes d'erreur : ils faut diluer le liquide employé, le mélange pourra être difficilement accepté par l'animal, des vomissements, de la diarrhée pourront survenir, et, enfin, l'absorption sera lente.

De plus, on n'aura jamais la certitude que la totalité des poisons ingérés est passée dans la circulation générale.

L'emploi de la voie intrapéritonéale ne donnerait pas, non plus, la certitude de l'absorption de la totalité des toxines injectées.

Nous devons ajouter que cette dernière méthode nécessite, pour obtenir la précision convenable, un très grand sacrifice d'animaux, et surtout une quantité illimitée de poison — conditions qui prennent dans nos expériences une grande importance, en raison de la nature du liquide injecté.

La voie intra-cérébrale, employée il y a près de cinquante ans par Briquet, fut remise en honneur par les travaux de Roux, Widal et Lesné. Mais elle est susceptible de certaines critiques à cause des effets complexes et inconnus de la cellule nerveuse mise en contact avec le poison injecté. Les dilacérations produites par l'introduction d'une grande quantité de sérum au milieu de la substance cérébrale, ne vont-elles pas causer par elles-mêmes des accidents

pouvant entraîner la mort et, pour le moins, la précipiter.

Enfin, ne va-t-on pas par cette voie mesurer une toxicité partielle très différente de celle qui sera obtenue par la voie générale.

La voie sous-arachnoïdienne, préconisée par Réale et Boari, puis par Sicard, est sujette aux mêmes critiques. Nous reconnaitrons cependant que cette méthode, évitant le contact direct du poison avec la cellule nerveuse, donnera des résultats qui se rapprocheront davantage de ceux obtenus par la voie générale.

Nous ne citerons que pour mémoire les différentes voies d'absorptions telles que muqueuses séreuses et les divers appareils pour arriver à la voie intra-veineuse.

Vauquelin et Ségalas semblent être les précurseurs de la méthode puisque, en 1822, ils injectèrent de l'urine dans la jugulaire de deux chiens. Cette méthode fut reprise depuis par Feltz et Ritter en 1880, par Bocci en 1882, par Lépine, Guérin et Dupart en 1883 et 1884. Mais l'honneur revient à Bouchard d'avoir, dans une série de travaux mémorables, mis au point et réglementé les conditions expérimentales qui permettent les mesures de toxicité par la voie intra-veineuse. Cette méthode, d'une pratique facile, présente l'avantage de porter les toxiques immédiatement au contact de toutes les cellules de l'organisme.

Cependant elle fut très vivement critiquée.

On a reproché à l'injection intra-veineuse de créer une hypertension pouvant causer à elle seule des accidents mortels. Les physiologistes montrèrent qu'il n'en était rien et que les émonctoires suffisaient à régulariser la tension sanguine.

On pensait que les liquides injectés devaient très souvent faire subir au sang vecteur des modifications profondes.

C'est ainsi que Hayem décrivit des coagulations du sang à la suite d'injection de sérum étranger, coagulations par stase, par précipitation grumeleuse et par précipitation massive.

Léon Bernard, reconnaissant le bien-fondé de ces critiques, n'en pense pas moins que celles-ci ne sont pas suffisantes pour faire rejeter la méthode. Ces coagulations, en effet, sont peu fréquentes et de plus ne se manifestent qu'à la fin de l'intoxication ; il est possible enfin, par un examen des viscères de l'animal tué, de constater la présence ou l'absence de cette coagulation.

On a préteudu aussi que le sérum sanguin détruirait les globules du sang de l'animal transfusé.

Cette destruction, mettant en liberté de la fibrine et des ferments, entraînerait pour Kœhler et Naunym des coagulations. Pour Pianizzi, Albertini, Landois, Hueter, ces globules formeraient des embolies dans les capillaires.

Il y aurait des phénomènes d'ordre chimique, d'ordre physique ; en particulier des phénomènes

isotoniques que Claude et Balthazard résumaient ainsi :

a) En solution isotonique la toxicité vraie est inversement proportionnelle au volume de la dilution.

b) En solution non isotonique, la relation précédente est encore exacte à condition que l'on opère sur des solutions ayant le même défaut d'isotonie par rapport à l'organisme du lapin.

c) En solution non isotonique, la toxicité vraie d'une substance croît avec le défaut d'isotonie.

Charrin, Levaditi et Hallion ont également montré l'influence de la concentration moléculaire des solutions toxiques sur leur toxicité. Léon Bernard, reconnaissant le rôle joué par la concentration, pense cependant qu'elle ne vicie nullement les résultats.

Tous ces arguments d'ailleurs ne tiennent guère devant la cohérence des résultats expérimentaux ; nous avons nous-mêmes fait des injections d'un même sérum sur des animaux différents et noté la sensibilité très grande de ce réactif vivant ainsi que le peu de fréquence d'accidents opératoires.

Cette injection intra-veineuse, pour être précise, doit être entourée d'un certain nombre de précautions.

Le professeur Roger, qui a longuement étudié cette question, insiste sur la complexité et l'instabilité des sérums. Ceux-ci devront être recueillis aseptiquement avec le minimum de manipulations et dans des conditions toujours identiques.

Le choix des animaux et la technique employée vont être discutés maintenant.

Même en se bornant à des recherches sur une seule espèce animale, on ne peut obtenir des résultats absolument comparables pour cette raison que chacun de ces êtres possédera des attributs personnels ; c'est ainsi que l'influence de la race pourra se manifester.

Citons ce curieux exemple que les moutons et les porcs blancs sont sensibles à certains poisons végétaux auxquels des individus de couleur foncée sont réfractaires.

Le professeur Roger rapporte à ce sujet qu'en Floride les fermiers n'ont que des porcs noirs parce que ces animaux seuls peuvent manger impunément les racines de l'*achnanthès tinctoria* ; chez les autres porcs l'ingestion de cette plante produit une coloration des os ou la chute des sabots.

On pourrait ainsi citer de multiples exemples.

L'influence du sexe se manifeste également. Preyer a montré qu'un cobaye mâle est empoisonné par 8 milligrammes de curare, tandis que la femelle cependant moins grosse devra recevoir pour mourir 13 milligrammes dose qui s'élèvera à 17 milligrammes pendant la gestation.

Mais l'influence de beaucoup la plus importante et qui présente pour nous un intérêt considérable est celle du poids.

Il est certes logique de penser qu'il faut plus de substance toxique pour tuer un animal de poids

élevé qu'un autre de poids moindre, mais, même en ramenant notre substance toxique au kilogramme d'animal, on constatera des différences appréciables dans les résultats, car, comme le dit Claude Bernard, le kilogramme d'un petit lapin exige plus de poison pour mourir comme il exige plus d'oxygène pour vivre.

En opérant sur des animaux de poids sensiblement égaux, on peut avoir encore des résultats variables.

Ch. Richet fait observer très justement que le poids d'un animal oscille constamment suivant l'état de plénitude ou de vacuité de l'estomac, de la vessie et du rectum.

L'état de fatigue, la captivité, le jeûne, la température organique, la température ambiante, peuvent également amener des modifications dans les résultats.

Les injections intra-vasculaires, pour être bien comparables entre elles, devront se faire toutes par la même veine; celle-ci choisie de préférence éloignée du cœur pour éviter une action trop directe sur l'endocarde, et, loin du foie, pour écarter, autant que faire se peut, l'action antitoxique de cet organe.

Le titre de la solution et la vitesse d'introduction vont être des facteurs d'une importance capitale; aussi nous faudra-t-il choisir une vitesse convenable qui tuera notre animal en vingt ou trente minutes, et, cette vitesse choisie, on devra la conserver pour toutes les expériences.

c) Choix du procédé et de la voie d'absorption employés

La méthode des injections intra-veineuses comporte donc un certain nombre de causes d'erreur; cependant, en se soumettant aux règles qui découlent de l'étude critique précédente, on pourra se rendre compte que, pratiquement, cette méthode est d'une rigueur suffisante.

De plus, la sensibilité, le degré de précision que l'on peut atteindre en l'employant, nous la feront adopter. Nous avons fait connaître les inconvénients que présentaient quelques-uns des procédés employés pour étudier l'action du foie sur les poisons, ainsi que l'impossibilité où nous étions de nous en servir à cause de la nature du toxique employé.

Parmi ceux que nous pouvions utiliser, nous n'en retiendrons que deux qui nous permettront d'employer la voie d'injection intra-veineuse en nous offrant par ailleurs un minimum de causes d'erreurs.

Nous avons nommé celui qui nous fera étudier comparativement la dose mortelle des sérums suivant qu'ils seront introduits par une veine périphérique ou par un rameau de la veine porte, nous réservant ensuite de rechercher ce que devenait la toxicité du sérum laissé en contact d'une part, avec de la substance hépatique, d'autre part, avec un tissu neutre au point de vue antitoxique comme la substance rénale, par exemple.

Quant à l'animal choisi, il doit répondre aux conditions suivantes : possibilité d'injection intra-veineuse, facilité de se procurer un certain nombre de ces animaux de même race et de poids sensiblement égaux ; enfin choix d'un animal qui est tué avec peu de sérum sanguin et cela à cause de la petite quantité de ce dernier dont nous disposerons dans nos expériences. Ce sont toutes ces raisons qui nous ont fait adopter le lapin, choisi d'ailleurs par Bouchard et la plupart des expérimentateurs. De plus, cet animal bien étudié par les physiologistes offre, pour en étudier les réactions, un terrain particulièrement favorable.

CHAPITRE II

a) Exposé de la Technique

La technique que nous avons l'intention d'employer pour nos expériences est fort simple ; quant au matériel nécessaire, il est le suivant : un certain nombre de lapins que nous avons choisis de couleur grise et de poids moyen, du sérum sanguin, un appareil à contention de Latapie, une burette graduée, quelques tuyaux de caoutchouc, des aiguilles fines et quelques pinces.

Le sérum sanguin est recueilli par les méthodes habituelles : ponction veineuse ou ouverture d'une veine du pli du coude au bistouri. Après avoir extrait une quantité de sang indiquée par l'état d'intoxication ou de pléthore du malade, on laisse la rétraction du caillot s'accomplir à la glacière après quoi on décante le maximum de sérum mis en liberté. Si celui-ci se trouve mélangé à des globules rouges, une rapide centrifugation nous rend le sérum clair. Nous devons avoir ainsi 70 à 80 grammes de sérum au moins.

Dans les cas particuliers où nous avons affaire à

des sérum hypertoxiques, une quantité moindre de sérum est nécessaire. Le liquide doit être déposé à la glacière pour son utilisation dans un temps ne dépassant jamais vingt-quatre heures. L'appareil à contention de Latapie est bien connu de tous les expérimentateurs : une planche en bois munie de crochets métalliques maintient ingénieusement notre animal sur le dos ou sur le ventre ; la tête est par ailleurs arrêtée entre deux anneaux. Toutes ces précautions qui, à première vue, semblent inutiles, sont, au contraire, absolument indispensables quand le lapin est animé de violentes convulsions. On a préparé d'autre part un support composé d'une plaque de fonte ou de marbre sur laquelle est fixée une tige verticale. Sur cette tige, enfin, une pince soutient verticalement une burette graduée en centimètres cubes et munie en bas d'un robinet. A ce niveau, nous adaptons un tuyau de caoutchouc de petit calibre qui porte à son autre extrémité une fine aiguille à injection intra-veineuse le tout bien maintenu par des ligatures, l'extrémité supérieure de la burette graduée communique avec la soufflerie du thermocautère, soufflerie qui permettra d'établir une certaine pression sur la partie supérieure du liquide. Tel est notre dispositif pour l'injection au niveau de la veine marginale de l'oreille du lapin.

Notre éprouvette bien remplie de sérum, le petit tube inférieur et son aiguille bien purgés d'air, nous n'avons plus qu'à pratiquer l'injection. Celle-ci se trouve facilitée en frottant l'oreille du lapin avec

quelques gouttes de xylol ; au bout de quelques secondes, les veines augmentent considérablement de calibre. Dans la grande majorité des cas, cet artifice est d'ailleurs complètement inutile.

L'oreille tenue de la main gauche, on introduit l'aiguille dans une des veines dorsales de cette oreille puis, après s'être assuré par une légère injection de sérum que le liquide s'écoule dans le conduit veineux, on fixe intimement, à l'aide de deux pinces douces, l'oreille du lapin à l'aiguille. L'expérience ainsi engagée, rien ne peut troubler sa marche régulière et l'opérateur devient un simple surveillant.

Les injections dans les veines mésentériques se font de la même manière. Le lapin étant fixé sur le dos, on pratique une boutonnière au niveau de la paroi abdominale, puis, extrayant une portion quelconque d'intestin grêle, on fixe celle-ci sur une planchette de liège recouverte d'une compresse imbibée de sérum artificiel chaud.

Le mésentère, soigneusement étalé, laisse apercevoir un paquet vasculaire. Celui-ci, soigneusement dissocié, montre un cordon bleuâtre volumineux non animé de battements ; c'est là la veine dans laquelle nous allons pratiquer l'injection.

Après avoir préparé deux petits fils que l'on place à 1 centimètre de distance sous la veine dénudée, on enfonce l'aiguille de telle façon que les deux fils noués séparément puissent enserrer l'aiguille et la veine.

Le caoutchouc prolongeant l'aiguille est, par ail-

leurs, fixé au liège ; ainsi, veine, aiguille, mésentère, tube de caoutchouc, liège et compresse ne font plus qu'une masse solidaire.

L'injection, faite à la vitesse de 1 centimètre cube par minute, montre le liquide chassant devant lui le sang de la veine. Il est ainsi facile de suivre le courant du sérum injecté jusqu'à son arrivée dans la grosse branche du tronc porte et de vérifier, par ce procédé, la bonne marche de l'expérience.

Pour éviter la dessiccation, nous mettons sur l'intestin et le mésentère sortis de l'abdomen une compresse imbibée de sérum artificiel chaud. La marche de l'expérience est exactement semblable à la précédente ; cependant, il est prudent, au moment des secousses convulsives, d'appuyer légèrement sur l'abdomen de l'animal pour éviter la sortie brusque de toute la masse intestinale.

Les expériences faites *in vitro* ont été exécutées de la façon suivante : après extraction du foie et des reins d'un lapin fraîchement tué, il a été fait une pulpe très fine de chacun de ces viscères. Puis, à 100 grammes de sérum sanguin, il a été ajouté 30 grammes environ de substance rénale. Après une heure de contact de ces substances pendant laquelle on a fréquemment mélangé le tissu et le sérum à l'aide d'un agitateur de verre, on a filtré soigneusement le contenu des récipients à travers des linges fins. Chacun des sérums filtrés a été alors injecté dans la veine marginale d'un lapin pour déterminer la dose mortelle de chacun d'eux.

Après avoir établi une légère pression sur la surface du sérum, on a laissé lentement s'écouler le liquide en ouvrant le robinet.

b) Marche de l'expérience

Vitesse d'injection. — Nous avons choisi la vitesse d'un centimètre cube par minute, ce qui a permis de tuer notre animal en vingt minutes environ ; ce temps nous a semblé assez long pour nous permettre de bien observer tous les phénomènes d'intoxication, assez court, cependant, car, avec certains sérums hypertoxiques, la mort serait survenue trop rapidement.

La lenteur relative de l'injection a permis, certes, de neutraliser une assez grande quantité de poison ; mais, cette cause d'erreur, si tant est qu'elle existe, n'a pu que rendre nos expériences plus probantes,

Nous ne croyons pas, enfin, que l'on puisse nous reprocher la trop grande rapidité de notre injection, car, si celle-ci est faite plus lentement, l'expérience perd toute sa valeur, puisque l'organisme de l'animal, neutralisant l'effet des poisons introduits, pourrait résister de longues heures à l'intoxication mortelle.

Symptômes présentés par l'animal injecté. — Pendant les premières minutes de l'injection, l'animal ne semble point s'apercevoir de l'absorption de

poison qu'on lui fait subir, cependant on peut voir généralement la pupille se dilater, puis se contracter. Quelques minutes plus tard, la respiration s'accélère, puis diminue d'amplitude, l'animal manifeste une certaine inquiétude et esquisse quelques petites secousses musculaires. L'exophtalmie et les mictions répétées, de règle dans les injections d'urine, manquent le plus souvent ici ; par contre, les secousses musculaires violentes, d'abord espacées, vont se rapprocher, rappelant les phases de convulsions toniques puis cloniques de l'épilepsie ; c'est à ce moment que l'on se félicite d'avoir solidement fixé l'animal car il déploie dans ses mouvements une grande violence.

L'une de ces phases toniques se prolonge pendant dix ou quinze secondes, l'animal pousse un cri et, après quelques inspirations violentes, tombe en résolution complète, les sphincters se relâchent et l'animal meurt.

Tel est le tableau schématique que nous avons presque toujours observé ; ce sont là surtout des phénomènes produits par le sérum sanguin prélevé chez des malades atteints de néphrite urémique à manifestations nerveuses. Il est curieux d'observer, à ce sujet, comment on peut, à l'aide des poisons circulant dans le sang, reproduire chez l'animal une grande partie des accidents observés chez le malade. C'est ainsi que les urines de comateux plongent le lapin dans une narcose complète et que, phénomène curieux, l'animal semble immunisé contre les poi-

sons les plus convulsivants qu'on peut lui injecter.

Accidents opératoires. — Quelques accidents peuvent, par ailleurs, compromettre le succès de nos expériences. C'est ainsi que, pendant les convulsions de l'animal, l'aiguille peut perforer la paroi de la veine. Le liquide continue alors à s'écouler, et envahit le tissu cellulaire sous-cutané de l'oreille. Enfin, beaucoup plus rarement, le lapin meurt, dès les premiers centimètres cubes injectés, sans doute à la suite de réaction biologiques complexes étudiées précédemment.

Donc, à part quelques rares exceptions, les expériences s'effectuent normalement semblables les unes aux autres et il ne nous est pas apparu de graves causes d'erreur inhérentes à la technique opératoire ou aux réactifs vivants employés.

CHAPITRE III

a) Définitions. — Equivalent toxique Rapport

En introduisant dans les veines des solutions toxiques, on peut se proposer deux buts : ou bien rechercher simplement quelle est la dose mortelle, ou bien étudier les troubles qui se produisent dans les diverses parties de l'organisme.

Nous rejeterons cette deuxième façon de procéder, pour cette raison primordiale que nos sérums étant différents les uns des autres, les réactions sont variables et, par suite, l'interprétation impossible.

Pour utiliser la première méthode, Bouchard a proposé de désigner sous le nom d'équivalent toxique la quantité qui, injectée dans les veines d'un animal d'une façon régulière et ininterrompue jusqu'au moment de la mort, est capable d'empoisonner 1 gramme de cet animal.

Jeoffroy et Serveaux proposèrent une définition un peu différente. Pour ces expérimentateurs, l'équivalent toxique d'un corps est la quantité minima de matière toxique qui, contenue entièrement à un moment

donné dans le sang d'un animal tue fatalement 1 kilogramme de matière vivante. Cette définition exige donc que l'on tienne compte des excréta ; les complications apportées par cette façon de voir ne sont point compensées par la plus grande précision des résultats obtenus. Pour ce qui nous concerne, nous exigeons seulement dans nos expériences des résultats comparables entre eux, laissant de côté la plus ou moins grande valeur de l'équivalent toxique de nos sérums injectés.

L'équivalent toxique de Bouchard s'obtiendra très simplement en divisant le nombre de centimètres cubes injectés pour tuer l'animal par son poids exprimé en kilogrammes mesuré au début de l'expérience.

Si le foie ne possédait aucune action antitoxique, les équivalents devraient être égaux dans l'injection par la veine périphérique et dans l'injection par les rameaux de la veine porte. Si l'action antitoxique du foie se fait plus ou moins sentir, la différence entre les deux résultats devient plus ou moins grande, et, en divisant l'équivalent toxique correspondant à l'injection dans la voie mésentérique par celui obtenu dans l'emploi de la voie générale, on obtient un rapport R qui représente l'action du foie sur le sérum injecté. Ce rapport, égal à l'unité lorsque le foie ne possède aucune action antitoxique, va grandir avec la manifestation de cette action.

b) Exposé analytique des recherches

Notre première série d'expériences porte sur 6 sérums différents dont 2 provenant d'une même malade mais prélevés à des stades différents de la maladie.

Nous donnerons à la fin de ce chapitre les observations de deux de nos malades, en nous excusant de ne pouvoir les rapporter toutes.

EXPÉRIENCE I

Mme H..., salle Sainte-Jeanne, n° 11.

Diagnostic : urémie nerveuse et respiratoire.

Un lapin, pesant 2 kgr. 520, reçoit, par la veine de l'oreille, 18 centimètres cubes d'un sérum contenant 2 gr. 04 d'urée par litre ; l'animal meurt à la dix-huitième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{18^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},52} = 7^{\text{cm}^3},14.$$

Du sérum de la même émission sanguine est maintenant injecté à un lapin de même race pesant 2 kgr. 300, par la veine mésentérique ; l'animal meurt à la quarante-quatrième minute ayant reçu 44 centimètres cubes.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{44^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},3} = 19^{\text{cm}^3},2.$$

Le rapport R. est donc ici :

$$\frac{19^{\text{cm}^3},2}{7^{\text{cm}^3},14} = 2,7.$$

EXPÉRIENCE II

Mme J..., salle Sainte-Jeanne, n° 15.

Diagnostic : syphilis avec ectasie du tronc brachio-céphalique.

Un lapin, pesant 2 kgr. 050 reçoit par la veine de l'oreille 21 centimètres cubes d'un sérum sanguin contenant 0 gr. 47 d'urée par litre et meurt à la vingt et unième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{21^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},05} = 10^{\text{cm}^3},2.$$

Du sérum, provenant de la même émission sanguine, est maintenant injecté à un lapin de même race pesant 2 kgr. 150, par la veine mésentérique. L'animal, après avoir épuisé notre réserve de sérum, soit 46 centimètres cubes, va seulement se trouver plongé dans un coma complet ; abandonné à lui-même, il meurt dans la demi-heure suivante.

L'équivalent toxique est donc plus grand que :

$$\frac{46^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},15} = 21^{\text{cm}^3},3.$$

Le rapport R. est plus grand que :

$$\frac{21^{\text{cm}^3},3}{10^{\text{cm}^3},2} = 2.$$

EXPÉRIENCE III

Mlle B..., salle Sainte-Jeanne, n° 2.

Diagnostic : urémie à manifestations oculaires, nerveuses, et digestives.

Un lapin, pesant 2 kgr. 130, reçoit, par la veine de l'oreille, 17 centimètres cubes d'un sérum sanguin contenant 2 gr. 65 d'urée par litre et meurt à la dix-septième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{17^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}}, 130} = 8^{\text{cm}^3}.$$

Du sérum provenant de la même émission sanguine est maintenant injecté à un lapin de même race pesant 2 kgr. 150 par la veine mésentérique, l'animal meurt à la quatre-vingtième minute ayant reçu 80 centimètres cubes de sérum.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{80^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}}, 15} = 37^{\text{cm}^3}, 2.$$

Le rapport R. est donc ici :

$$\frac{37^{\text{cm}^3}, 2}{8^{\text{cm}^3}} = 4,6.$$

EXPÉRIENCE IV

Mlle B..., salle Sainte-Jeanne, n° 2.

Diagnostic : le même que le précédent.

Un lapin, pesant 2 kgr. 270, reçoit par la veine de l'oreille, 15 centimètres cubes d'un sérum contenant 4 gr. 17 d'urée par litre et meurt à la quinzième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{15^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}} 27} = 6^{\text{cm}^3}, 603.$$

Du sérum provenant de la même émission sanguine est ensuite injecté à un lapin de même race pendant 2 kgr. 460,

par la veine mésentérique ; l'animal meurt à la trente-troisième minute, ayant reçu 33 centimètres cubes de sérum.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{33^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},460} = 13^{\text{cm}^3},41.$$

Le rapport R. est donc ici :

$$\frac{13^{\text{cm}^3},41}{6^{\text{cm}^3},603} = 2.$$

EXPÉRIENCE V

Mme C... , consultation de médecine de l'Hôtel-Dieu.

Diagnostic : artériosclérose.

Un lapin pesant 2 kgr. 130 reçoit, par la veine de l'oreille 16 centimètres cubes d'un sérum contenant 0 gr. 27 d'urée par litre et meurt à la seizième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{16^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},130} = 7^{\text{cm}^3},6.$$

Du sérum provenant de la même émission sanguine est maintenant injecté à un lapin de même race pesant 2 kgr. 320, par la veine mésentérique ; l'animal meurt à la dix-septième minute ayant reçu 29 centimètres cubes de sérum.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{29^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},320} = 12^{\text{cm}^3},5.$$

Le rapport R. est donc ici :

$$\frac{12^{\text{cm}^3},5}{7^{\text{cm}^3},6} = 1,6.$$

EXPÉRIENCE VI

Mme D..., Salle Sainte-Jeanne, n° 6 bis.

Diagnostic : aortite syphilitique.

Un lapin pesant 2 kgr. 070 reçoit, par la veine de l'oreille 22 centimètres cubes de sérum sanguin et meurt à la vingt-deuxième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{22^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},070} = 10^{\text{cm}^3},62.$$

Un second lapin, de même race, pesant 2 kgr. 850, reçoit par la veine mésentérique, toute la réserve de sérum, soit 54 centimètres cubes, sans mourir ; cependant, l'animal est plongé dans le coma et ne tarde pas à mourir.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{54^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},850} = 19^{\text{cm}^3},1.$$

Le rapport R. est ici :

$$\frac{19^{\text{cm}^3},1}{7^{\text{cm}^3},14} = 1,79.$$

Tels ont été les résultats de nos expériences faites en comparant la toxicité du sérum en l'injectant soit par la voie périphérique, soit par la voie portale.

Nous nous sommes proposé, dans une deuxième série d'expériences, d'étudier l'action antitoxique du foie *in vitro*.

La préparation des sérums a été décrite dans le

chapitre précédent. Elle a consisté à mettre en contact pendant un temps déterminé un même sérum avec, d'une part, de la pulpe de substance hépatique et, d'autre part, de la pulpe de substance rénale. Chaque portion de sérum a été soigneusement filtrée, puis injectée, et a donné les résultats suivants.

EXPÉRIENCE I

Mlle B..., salle Sainte-Jeanne, n° 2.

Diagnostic : urémie nerveuse.

Sérum contenant 2 gr. 85 d'urée par litre.

a) *Etude de la toxicité du sérum naturel*

Un lapin pesant 2 kgr. 130 reçoit, par la veine de l'oreille, 17 centimètres cubes de sérum sanguin et meurt à la dix-septième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{17^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},130} = 8^{\text{cm}^3}.$$

b) *Etude de la toxicité du sérum après contact d'une heure avec un tiers de son poids de pulpe rénale*

Un lapin pesant 2 kgr. 400 reçoit par la veine de l'oreille 24 centimètres cubes de sérum et meurt à la vingt-quatrième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{24^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},4} = 9^{\text{cm}^3},6.$$

c) *Etude de la toxicité du sérum après contact d'une heure avec un tiers de son poids de pulpe hépatique*

Un lapin pesant 2 kgr. 360, reçoit par la veine de l'oreille 26 centimètres cubes de sérum sanguin; mais notre liquide se trouve épuisé sans que la mort de l'animal soit survenue. Celle-ci se produira cependant dans l'heure suivante.

L'équivalent toxique est donc plus grand que :

$$\frac{27^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},36} = 11^{\text{cm}^3},4.$$

EXPÉRIENCE II

M. X...

Diagnostic : asystolie.

a) *Etude de la toxicité du sérum naturel*

Un lapin pesant 2 kgr. 550, reçoit par la veine de l'oreille 45 centimètres cubes de sérum et meurt en quarante-cinq minutes.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{45^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},55} = 17^{\text{cm}^3},7.$$

b) *Etude de la toxicité du sérum après contact d'une heure avec le tiers de son poids de pulpe rénale*

Un lapin pesant 2 kgr. 075, reçoit par la veine de l'oreille 44 centimètres cubes de sérum sanguin et meurt à la quarante-quatrième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{44^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},075} = 21^{\text{cm}^3},2.$$

c) *Etude de la toxicité du sérum après contact d'une heure avec le tiers de son poids de pulpe hépatique*

Un lapin pesant 2 kgr. 125, reçoit par la veine de l'oreille 65 centimètres cubes de sérum sanguin et meurt à la soixante-cinquième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{65^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},125} = 31^{\text{cm}^3}.$$

EXPÉRIENCE III

M. N..., salle Saint-Christophe, n° 28.

Diagnostic : Urémie.

Sérum contenant 1 gr. 60 d'urée par litre.

a) *Etude de la toxicité du sérum naturel*

Un lapin pesant 2 kgr. 290, reçoit par la veine de l'oreille 20 centimètres cubes de sérum sanguin et meurt à la vingtième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{20^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},290} = 8^{\text{cm}^3},72.$$

*Etude de la toxicité du sérum après contact d'une heure
avec le tiers de son poids de pulpe rénale*

Un lapin pesant 2 kgr. 550 reçoit par la veine de l'oreille 16 centimètres cubes de sérum sanguin et meurt à la seizième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{16^{\text{cm}^3}}{2^{\text{kg}},550} = 6^{\text{cm}^3},29.$$

*Etude de la toxicité du sérum sanguin après contact
d'une heure avec le tiers de son poids de pulpe hépatique*

Un lapin pesant 2 kgr. 390 reçoit par la veine de l'oreille 43 centimètres cubes et meurt à la quarante-troisième minute.

L'équivalent toxique est de :

$$\frac{43^{\text{hms}}}{2^{\text{kg}},390} = 18^{\text{cm}^3}.$$

Tels sont les résultats de nos expériences dans l'étude de la fonction antitoxique de la substance hépatique *in vitro*.

OBSERVATION I

Mlle B... , âgée de vingt ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 7 septembre dans le service de M. le professeur Gilbert, salle Sainte-Jeanne, n° 2, envoyée par la clinique d'ophtalmologie où elle a été soignée pour rétinite albuminurique.

Les parents sont vivants et bien portants.

Deux de ses frères sont morts.

Une sœur est vivante.

Comme antécédents personnels, notre malade a eu la fièvre scarlatine vers l'âge de dix ans, les oreillons quelques mois après ; ses urines n'ont pas été analysées à cette époque.

Une année avant son entrée à l'hôpital, la malade constate que ses urines sont mousseuses : elle les fait analyser et on trouve qu'elles contiennent une certaine quantité d'albumine.

Quelques mois après, la malade, n'ayant suivi aucun régime, commence à souffrir de violents maux de tête, accompagnés bientôt de vomissements alimentaires.

L'albumine est, à cette époque de 1 gramme par litre. Dès ce moment, la malade se met au régime lacté, interrompu de temps à autre par un régime simplement déchloruré. La quantité d'albumine reste aux environs de 1 gr. par litre.

Notre malade, fatiguée de son régime alimentaire, se remet au régime normal ; aussi voit-elle son albumine s'élever à 1 gr. 50, les vomissements devenir fréquents, ses règles très abondantes. A ce moment apparaissent des complications oculaires. Son teint pâlit, elle perd ses forces et maigrit ; ses pulsations sont de 65 par minute, son pouls est régulier, bien frappé ; sa tension artérielle, prise à l'appareil de Pachon, donne une pression maxima de 21, une pression minima de 14. A l'auscultation, un léger souffle prolonge le premier bruit ; le deuxième bruit est claqué.

Le dosage de l'urée dans son sérum sanguin nous révèle

2 gr. 25 d'urée par litre, quantité qui va monter progressivement à 4 gr. 50.

La langue est blanche, vomissements fréquents, alimentaires et bilieux ; jamais de diarrhée.

Maux de tête extrêmement pénibles, réflexes normaux.

Crampes et douleurs fulgurantes dans les membres ; cependant, la malade dort généralement bien.

Rien à l'appareil respiratoire.

L'urine est rare, atteignant rarement 1 litre, et de couleur bouillon sale.

L'albumine par litre oscille entre 1 gr. 25 et 2 gr. 75.

Tous ces symptômes vont en augmentant malgré un régime lacté absolu, voire même hydrique, des saignées fréquentes, et la malade meurt dans le coma.

OBSERVATION II

Mme N. ..., âgée de quarante-six ans, entre dans le service de M. le professeur Gilbert à l'Hôtel-Dieu, salle Sainte-Jeanne, n° 11, se plaignant d'étouffements, de maux de tête.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires.

Dans les antécédents de la malade, on relève, à vingt-sept ans, une crise de rhumatismes articulaires généralisés, qui dure quatre mois.

A quarante ans, se produit une deuxième crise de rhumatismes, moins violente que la première.

Il y a deux ans, la malade constata que ses jambes étaient enflées ; le médecin consulté, trouva de l'albumine dans les

urines. Un régime lacto-végétarien fit disparaître cet œdème.

Il y a un an, notre malade fut atteinte d'érysipèle au niveau de la jambe droite : la convalescence fut longue. La malade se plaignit alors de malaises, de lassitude. Elle était souvent réveillée par des crampes et était obligée de se lever plusieurs fois pendant la nuit pour uriner.

Des crises d'oppression apparurent ; un médecin appelé ne constata pas d'albumine à ce moment ; cependant, des symptômes graves s'installèrent : maux de tête, vertiges, troubles de la vue, palpitations de cœur, crampes très fréquentes, crises d'étouffement. Le régime lacté ne la soulageant que médiocrement, elle se décida à entrer à l'hôpital.

A son arrivée, la malade est très dyspnéique, elle offre une coloration jaune des téguments, des varicosités au niveau des pommettes, des lèvres cyanosées et de l'œdème des membres inférieurs.

Le pouls est fort, la tension maxima au Pachon est de 29, la tension minima, 15.

A l'auscultation du cœur, on note un claquement très prononcé du deuxième bruit, et, par moments, un bruit de galop.

Le sérum sanguin contient 2 gr. 15 d'urée par litre.

Rien à noter à l'examen de l'appareil respiratoire.

Du côté du système nerveux, on signale des maux de tête, des vertiges, des crampes dans les jambes.

Notons encore ici des troubles sensoriels, des bourdonnements d'oreille et des troubles de la vue.

En ce qui concerne l'appareil génito-urinaire, la malade

nous apprend que ses règles sont très abondantes, que ses urines sont claires, mousseuses, d'une quantité assez grande, contenant 1 gr. 50 d'albumine par litre.

CHAPITRE IV

Résumé synthétique des résultats analysés

Nous allons résumer les résultats obtenus dans les deux tableaux ci-dessous.

E. G. désignera l'équivalent toxique correspondant aux injections par la veine périphérique.

E. M. indiquera l'équivalent toxique correspondant à l'injection dans la veine mésentérique.

R représentera le rapport des deux équivalents $\frac{E\ M}{E\ G}$

E. R. sera l'équivalent toxique correspondant au sérum après contact avec la pulpe rénale.

E. H. désignera l'équivalent toxique correspondant au sérum après contact avec la pulpe hépatique.

In vivo

Expériences	I	II	III	IV	V	VI
E. G.	7 ^{cm3} 14	10 ^{cm3} 2	8 ^{cm3}	6 ^{cm3} 60	7 ^{cm3} 6	10 ^{cm3} 62
E. M.	19 ^{cm3} 2	21 ^{cm3} 3	37 ^{cm3} 2	13 ^{cm3} 4	12 ^{cm3} 5	19 ^{cm3} 1
R.	2,7	>2	4,6	2	1,6	>1,79

In vitro

Expériences	I	II	III
E. G.....	8 ^{cm3}	17 ^{cm3} ₇	8 ^{cm3} ₂
E. R.....	9 ^{cm3} ₆	21 ^{cm3} ₂	6 ^{cm3} ₃
E. H.....	>11 ^{cm3} ₄	31 ^{cm3}	18 ^{cm3}

Les expériences réunies dans le premier tableau nous montrent avec netteté que la toxicité s'est montrée beaucoup plus forte par la voie générale que par la voie mésentérique.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par le professeur Roger qui injecta des substances toxiques par la veine marginale de l'oreille du lapin et par une veine mésentérique.

Notons également que les rapports R qu'il obtint avec des substances telles que le salicylate de soude, l'atropine, le contenu de l'intestin grêle, sont sensiblement égaux à ceux que nous avons obtenus avec nos sérums sanguins.

Dans le second tableau, nous pouvons constater que la substance hépatique a exercé, *in-vitro*, une action des plus nettes.

Notons que la substance rénale semble avoir agi dans le même sens que la substance hépatique, mais à un degré beaucoup moindre.

Verhoogen a montré cette action du foie, *in-vitro*, sur l'hyoscyamine ; en triturant ce toxique avec de la substance hépatique, il a constaté que l'hyoscyamine perdait son pouvoir mydriatique. Cet expéri-

mentateur attribue une telle modification, non pas à une action cellulaire mais à une véritable digestion analogue à celle qui produit un ferment.

Pour le professeur Roger, tous les tissus, si non toutes les cellules, ont le pouvoir de modifier certaines substances toxiques. Il n'en reconnaît pas moins au foie un rôle prépondérant que lui assurent sa richesse vasculaire, son activité fonctionnelle, sa situation spéciale.

Les résultats précédents justifient expérimentalement cette façon de voir tout au moins pour ce qui est du tissu rénal.

CONCLUSIONS

L'action antitoxique du foie vis-à-vis d'un grand nombre de poisons exogènes et endogènes est une notion actuellement bien connue depuis les travaux du professeur Roger.

Les expériences que nous venons de rapporter montrent que cette action existe également vis-à-vis de la toxicité des sérums sanguins et, en particulier, des sérums urémiques.

Nous avons mesuré, chez le lapin, la toxicité de chaque sérum par injection veineuse à la dose de 1 centimètre cube par minute et nous avons constaté que la toxicité s'était montrée toujours beaucoup plus forte en injection par la veine marginale de l'oreille que par une des veines mésentériques ; le rapport a, en effet, varié dans nos expériences de 1,6 à 4,6.

L'action antitoxique du foie vis-à-vis des sérums urémiques peut, du reste, être mise en évidence *in vitro*.

C'est ainsi que nous avons vu la toxicité de nos sérums, après contact d'une heure avec la substance hépatique, baisser, dans des proportions très notables

alors que le même phénomène ne se produisait pas ou se produisait d'une façon beaucoup moins marquée avec la substance rénale.

A la suite de ces expériences, nous sommes en droit de dire que le foie exerce une action antitoxique très nette vis-à-vis des poisons du sérum sanguin et, en particulier, des sérums urémiques et que l'intégrité de la cellule hépatique est d'un très grand intérêt pronostic chez l'urémique.

Le Doyen,
ROGER

Le Président de la thèse,
A. GILBERT

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Béclère.* — Annales de l'Institut Pasteur, 1896, p. 567.
- Bénard (H.) et Pannier (R.).* — Action antitoxique du foie vis-à-vis des sérums sanguins et des sérums urémiques en particulier (Société de Biologie, 22 juin 1918).
- Bernard (Claude).* — Toxicité du sérum et de l'urine (Revue de Médecine, 10 fév. 1900).
- Blaizot.* — Toxicité des extraits d'organes, leur neutralisation (Société de Biologie, 2 déc. 1911).
- Bouchard.* — Auto-intoxications.
- Bouchard et Roger.* — Traité de pathologie générale, 1914.
- Bouperet et Devic.* — Recherches cliniques et expérimentales sur la tétanie d'origine gastrique (Rev. de méd. 1892).
- Camus et Gley.* — De l'action destructive d'un sérum sanguin sur les globules rouges d'une autre espèce animale (C. R., 31 janv. 1898).
- Carrière.* — Le sort du curare introduit dans le tube digestif (Soc. de Biologie, 1899, p. 351).
- Cawadias.* — Sérum sanguin au cours de l'urémie.
- Charrin.* — Toxicité du sérum dans l'urémie (Arch. de physiologie, janv. 1892).
- Charrin et Roger.* — Toxicité de l'urine, 12 mars 1887.
- Colosanti.* — Ricerche eseguite nell' istituto di farmacologia sperimentale e di chimia fisiologica (Roma 1896, vol. III, la funzione protestiva del fegato).
- Darwin.* — Origine des espèces (traduction Mouliné. Paris, 1873, p. 12).

- Dastre.* — A propos de la vitesse des injections (Soc. de Biologie, 28 oct. 1893).
- Dumarest.* — Recherches expérimentales sur les propriétés toxiques du sérum sanguin. Thèse Lyon, 1897.
- Ehrmann.* — Recherches expérimentales sur la toxicité des urines pathologiques Thèse Nancy, 1887.
- Eon du Val.* — Action antitoxique du foie sur la cocaïne. Thèse Paris, 1891.
- Feltz et Ritter.* — De l'urémie expérimentale (Rev. de Méd. de l'Est, 1881).
- Féré.* — Notes sur la toxicité comparée des bromures en injection intra-veineuse (Soc. de Biologie, 1891, p. 771).
- Gioffredi.* — Sul potere coibente del fegate et del cervello negli avuelenemanti alcoolici (Giorn. dell' Assoc. napoletana di med. e natur., 1893).
- Gley.* — Action du foie sur la cocaïne (Soc. de Biologie, 1891).
- Action in vitro du sérum sanguin sur la toxicité des extraits d'organes (Ibid., 9 déc. 1911).
- Guinard.* — A propos de la technique expérimentale relative à la détermination du degré de toxicité des urines (Ibid., 15 mai 1893).
- Guinard et Dumarest.* — Bulletin de la Soc. médicale 29 mars 1898.
- Guissani.* — Sul potere antitossico del fegato rispetto all tossicità del siero di sangue normale eterogeno (La Riforma med., 1899, III, p. 452).
- Hayen.* — De la prétendue toxicité du sang (Soc. Biologie, 10 mars 1894).
- Héger.* — Notice sur l'absorption des alcaloïdes dans le foie, les poumons et les muscles. Bruxelles, 1894.
- Sur le pouvoir fixateur de certains organes sur les alcaloïdes (C. R. de l'Académie des Sciences, 24 mai 1880).
- Jacques (V.).* — Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie. Thèse d'agrégation de Bruxelles, 1880.

- Japelli*. — La tossicità del sangue nella vena porta (Giornale internaz. dell Soc. méd., 1895, p. 321).
- Jeoffroy et Serveaux*. — Nouveau procédé de mensuration de la toxicité des liquides par les méthodes des injections intra-veineuses (Arch. Méd. expér., 1^{er} sept. 1895).
- Considérations générales sur la recherche de la toxicité (Ibid., 1896, n° 1).
- Kotliar*. — Contribution à l'étude du rôle du foie comme organe défensif contre les substances toxiques (Arch. des Sc. biologiques, Saint-Petersbourg, 1893, p. 587).
- Lautenbach*. — On a new function of the liver (Philadelphia medical times, 26 mai 1877).
- Leclainche et Rémond*. — Note sur la toxicité du sang et de ses éléments à l'état normal et à l'état pathologique (Société de Biologie, 23 déc. 1893).
- Epreuve de la toxicité du sang par les inoculations intrapéritonéales (Ibid., 26 mai 1894).
- Lenoir*. — Revue générale (Gazette hôpitaux, 1892).
- Lesné*. — Etude de la toxicité de quelques humeurs de l'organisme, au point de vue expérimental et clinique. Thèse de Paris, 1899.
- Mairet et Bosc*. — Toxicité de l'urine des aliénés (Arch. de Physiologie, 1892).
- Recherches sur la toxicité des sérums sanguins (Société de Biologie, 1894).
- Massion*. — Thèse de Bordeaux, 1893.
- Massol et Breton*. — Toxicité intra-cérébrale de quelques sels métalliques chez le cobaye (Société de Biologie, 1909).
- Mazand*. — Thèse de Paris, 1898.
- Muron*. — Pathogénie de l'infiltration d'urine. Thèse Paris 1872.
- Reale et Boarry*. — Contribution à l'étude des auto-intoxications au moyen des injections sous-arachnoïdiennes (Rif. med., 1898, n° 32).

- Rémon.* — Conservation du pouvoir toxique de l'urine (Société de Biologie, 1897).
- Richet.* — De l'action physiologique des sels alcalins (Arch. de physiologie, 1882).
- Richet et Langlois.* — Influence de la température organique sur les convulsions de la cocaïne (C. R., juin 1888).
- Roger.* — Rôle du foie dans les intoxications (Soc. de Biologie, 13 fév., 31 juill. 1886).
- Action du foie sur les poisons. Thèse de Paris, 24 mars 1887.
- Notes sur les propriétés toxique des sels de cuivre (Revue de Médecine, 1887).
- Toxicité de la digitale et de la digitaline (Soc. de Biologie, 26 janv. 1889).
- Un rôle protecteur du foie (Congrès Physiologie. Bâle, 1889).
- Action du foie sur la strychnine (Arch. de Physiologie, janv. 1892).
- Physiologie normale et pathologique du foie (1 vol. de l'encyclopédie Léauté. Paris, 1893).
- Toxicité du sérum (Presse médicale, 1895).
- La fonction protectrice du foie (Ibid., 26 juin 1897).
- Article foie (action sur les poisons) (Dictionnaire de Physiologie du professeur Richet, 13 fév. 1904).
- Les fonctions du foie (Presse médicale, 10 nov. 1909).
- L'accoutumance rapide de l'économie à l'action de quelques poisons et notamment à l'action antitoxique des extraits d'organes (Ibid., 6 sept. 1911).
- Roger et Garnier.* — Sur un procédé permettant de déterminer l'état fonctionnel du foie (Soc. Biologie, 2 juill. 1898).
- Influence du jeûne et de l'alimentation (Ib., 18 mars 1899).
- Rummo.* — Influence du sérum sanguin sur la toxicité des extraits pulmonaires (Soc. Biologie, 20 juill. 1912).
- Rummo et Bordini.* — Tossicità del siero di sangue (Rif. med., oct. 1889).
- Schiff.* — Sur une nouvelle fonction du foie (Arch. des Soc. physiques et nouv. de Genève, 15 mars 1877).

Sicard. — Des injections sous-arachnoïdiennes (Presse médicale, 17 mai 1899).

Vauquelin et Segalas. — Injection d'urine dans la jugulaire chez le chien (Journal de Magendie, 1822, t. II).

Widal, Sicard et Lesné. — Toxicité de quelques humeurs de l'organisme inoculées dans la substance cérébrale (Soc. de Biologie, 16 juill. 1898).

